

This Page Is Inserted by IFW Operations  
and is not a part of the Official Record

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,  
please do not report the images to the  
Image Problems Mailbox.**

PCT

WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM  
Internationales Büro



INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE  
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

<b>(51) Internationale Patentklassifikation 5 :</b>  A61K 31/70, 31/725	<b>A1</b>	<b>(11) Internationale Veröffentlichungsnummer:</b> WO 91/15214  <b>(43) Internationales Veröffentlichungsdatum:</b> 17. Oktober 1991 (17.10.91)
<b>(21) Internationales Aktenzeichen:</b> PCT/EP91/00654  <b>(22) Internationales Anmeldedatum:</b> 6. April 1991 (06.04.91)  <b>(30) Prioritätsdaten:</b> P 40 11 285.3      6. April 1990 (06.04.90)      DE  <b>(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US):</b> STEIGERWALD ARZNEIMITTELWERK GMBH [DE/DE]; Havelstraße 5, D-6100 Darmstadt (DE).  <b>(72) Erfinder; und</b> <b>(75) Erfinder/Anmelder (nur für US):</b> SCHÄFER, Hans-Ludwig [DE/DE]; Gasse 9, D-6121 Erbach-Ernsbach (DE). SCHNEIDER, Werner [DE/DE]; In der Hohl 9, D-5400 Koblenz (DE).  <b>(74) Anwalt:</b> RUPPRECHT, Klaus; Kastanienstraße 18, D-6242 Kronberg (DE).		<b>(81) Bestimmungsstaaten:</b> AT (europäisches Patent), AU, BE (europäisches Patent), CA, CH (europäisches Patent), DE (europäisches Patent), DK (europäisches Patent), ES (europäisches Patent), FR (europäisches Patent), GB (europäisches Patent), GR (europäisches Patent), HU, IT (europäisches Patent), JP, KR, LU (europäisches Patent), NL (europäisches Patent), SE (europäisches Patent), SU, US.  <b>Veröffentlicht</b> <i>Mit internationalem Recherchenbericht. Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist. Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.</i>
<b>(54) Title:</b> MEDICAMENT FOR TREATING HYPERLIPIDAEMIA AND/OR ATHEROSCLEROSIS  <b>(54) Bezeichnung:</b> ARZNEIMITTEL ZUR BEHANDLUNG VON HYPERLIPIDÄMIE UND/ODER ATHEROSKLEROSE  <b>(57) Abstract</b>  The use of galacturonic acid and derivatives thereof for the production of a medicament for the treatment of hyperlipidaemia and/or atherosclerosis is described.  <b>(57) Zusammenfassung</b>  Es wird die Verwendung von Galacturonsäure sowie Derivaten derselben zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Hyperlipidämie und/oder Atherosklerose beschrieben.		

# **LEDIGLICH ZUR INFORMATION**

Code, die zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AT	Österreich	ES	Spanien	ML	Mali
AU	Australien	FI	Finnland	MN	Mongolei
BB	Barbados	FR	Frankreich	MR	Mauritanien
BE	Belgien	GA	Gabon	MW	Malawi
BF	Burkina Faso	GB	Vereinigtes Königreich	NL	Niederlande
BG	Bulgarien	GN	Guinea	NO	Norwegen
BJ	Benin	GR	Griechenland	PL	Polen
BR	Brasilien	HU	Ungarn	RO	Rumänien
CA	Kanada	IT	Italien	SD	Sudan
CF	Zentrale Afrikanische Republik	JP	Japan	SE	Schweden
CG	Kongo	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	SN	Senegal
CH	Schweiz	KR	Republik Korea	SU	Sowjet Union
CI	Côte d'Ivoire	LI	Liechtenstein	TD	Tschad
CM	Kamerun	LK	Sri Lanka	TG	Togo
CS	Tschechoslowakei	LU	Luxemburg	US	Vereinigte Staaten von Amerika
DE	Deutschland	MC	Monaco		
DK	Dänemark	MG	Madagaskar		

Arzneimittel zur Behandlung von Hyperlipidämie und/oder Atherosklerose

Beschreibung

Die Erfindung bezieht sich auf ein oral verabreichbares Arzneimittel zur Behandlung sowie Prophylaxe von Stoffwechselstörungen, insbesondere zur Beeinflussung des Lipid- und Cholesterinstoffwechsels, also der Hyperlipidämie sowie der Atherosklerose.

Seit längerer Zeit wird in den westlichen Industrieländern ein rapides Ansteigen von Stoffwechselstörungen, insbesondere Störungen des Fettstoffwechsels, beobachtet, deren Hauptursache Überernährung bei gleichzeitiger Bewegungsarmut ist. Es bilden sich allmählich erhöhte Blutspiegel bestimmter Lipide aus, welche das Risiko atherosklerotischer Herz- und peripherer Gefäßerkrankungen erhöhen. Die Fette werden dabei im Kreislauf in Form kleinster Tröpfchen (Chylomikronen), die durch einen Proteinfilm ( $\alpha$ - oder  $\beta$ -Globulin) stabilisiert sind, transportiert.

Durch den reichlichen Fleischkonsum kommt es oft zu einem Überangebot an Cholesterin, da dieses Steroid bereits in ausreichender Menge in der menschlichen Leber biosynthetisiert wird. Der natürliche Regulationsmechanismus des Cholesterinspiegels wird bei fettreicher Ernährung gestört, und es kommt zu einer dauernden Erhöhung des Plasmacholesterins. Das schwerlösliche Cholesterin lagert sich u.a. in den Gefäßwandschichten der Aorta, in der Hornhaut und in der Linse des Auges ab. Erhöhte Blutcholesterinspiegel sind

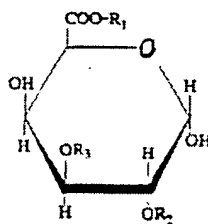
mindestens zum Teil verantwortlich für die Entstehung von arteriellen Gefäßsklerosen. Hypercholesterinämie ist eine die Hyperlipidämie stets begleitende Stoffwechselstörung, welche z. B. bei Diabetes mellitus sehr ausgeprägt sein kann.

Die pathogenetisch verschiedenen, symptomatisch ähnlichen Krankheitsbilder der Hypertriglyceridämie = Hyperlipidämie, d.h. die Trübung des Blutserums durch Chylomikronen (neutralfettreiche Tröpfchen mit einem Durchmesser von bis 1µm) und die Hypercholesterinämie, d.h. die Erhöhung des Cholesteringehaltes im Blutplasma auf über 200 mg werden unter den Sammelbegriffen Hyperlipoproteinämie bzw. Hyperlipidämie zusammengefaßt (vgl. Pschyrembel, Klin. Wörterbuch).

Zur Therapie der Hyperlipoproteinämie werden bis heute vorwiegend  $\alpha$  -(p-Chlorphenoxy)-Isobuttersäureethylester, Salze von  $\alpha$  -(p-Chlorphenoxy)-Isobuttersäure und Nikotinsäure sowie Nikotinsäure-Derivate, künstliche Anionenaustauscher-Harze und zahlreiche Kombinationspräparate verwendet.

Die künstlichen Anionenaustauscher-Harze führen aufgrund ihrer chemischen und physikalischen Eigenschaften häufig zu erheblichen gastrointestinalen Beschwerden. Sie können aufgrund ihrer anionenaustauschenden Eigenschaften die Resorption anderer Arzneimittel sowie natürlicher Mineralien nachteilig beeinflussen.

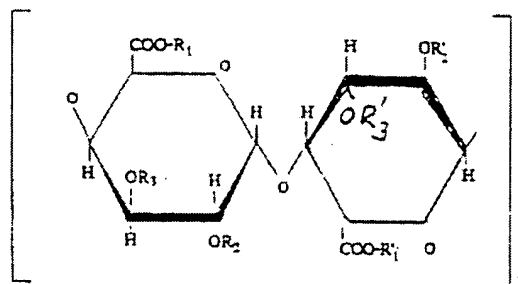
Arzneimittel auf pflanzlicher Basis, die zur Behandlung der besprochenen Stoffwechselstörungen eingesetzt werden können, sind bisher nicht bekannt geworden. Es wurde nun Überraschenderweise gefunden, daß die Galacturonsäure hypocholesterinämische Wirkung zeigt. Mit den im folgenden beschriebenen Versuchen wurde nachgewiesen, daß die Einnahme von Galacturonsäure bzw. gewisser Derivate dieser Säure zu einer deutlichen Senkung des Serumcholesterins führt, daß also diese Verbindung bzw. Verbindungsklasse zur Behandlung von Hyperlipidämie und Atherosklerose sehr gut geeignet ist. Die Erfindung richtet sich somit zunächst zum einen auf die Verwendung von Galacturonsäure, insbesondere der  $\alpha$ -D-Galacturonsäure der allgemeinen Formel



wobei  $R_1 = H$ ,  
 $R_2 = H$  und  
 $R_3 = H$ ,

zur Herstellung eines Arzneimittels zur Prophylaxe und Therapie von Hyperlipidämie und/oder Atherosklerose.

Weiterhin betrifft die Erfindung die Verwendung von Polymeren der Galacturonsäure, insbesondere der  $\alpha$ -D-Galacturonsäure der allgemeinen Formel,



wobei  $R_1 = H$

$R_2 = H$

$R_3 = H$

$R'_1 = H$

$R'_2 = H$

$R'_3 = H$

n eine ganze Zahl ist zu dem in Anspruch 1 angegebenen Zweck.

Auch schließt die Erfindung ein die Verwendung von Methyl-ester der Galacturonsäure und deren Polymere, insbesondere der  $\alpha$ -D Galacturonsäure zu dem in Anspruch 1 angegebenen Zweck,

wobei  $R_1 = CH_3$

$R_2 = H$

$R_3 = H$

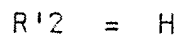
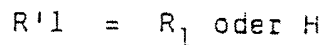
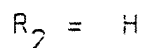
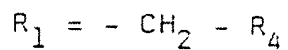
$R'_1 = CH_3$  oder H,

$R'_2 = H$

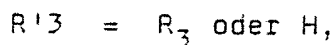
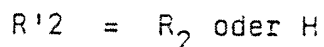
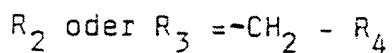
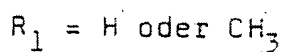
$R'_3 = H$

Auch liegt im Rahmen der Erfindung die Verwendung zu dem in Anspruch 1 angegebenen Zweck von tertiäre oder quartäre Amin-Anionenaustauscher enthaltende Ester, Ether und/oder Acetale der Galacturonsäure, insbesondere der  $\alpha$ -D Galacturonsäure sowie deren Polymere, wobei

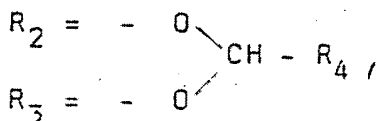
im Falle der Ester



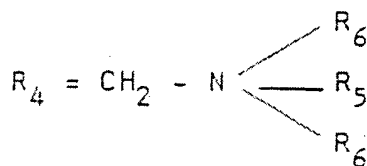
im Falle der Ether



im Falle der Acetale

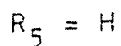


die Amin-Anionenaustauscher in der allgemeinen Formel durch



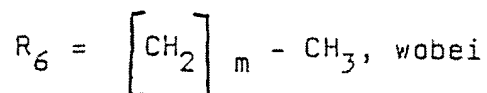
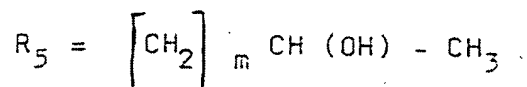
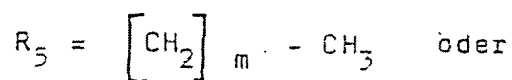
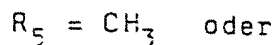
gebildet sind,

und wobei im Falle des tertiären Amins





und im Falle des quartären Amins



m = eine ganze Zahl von 1 bis 5 ist.

Eine besonders bevorzugte Ausführungsform der Erfindung ergibt sich bei der Verwendung von fermentiertem Pektin zu dem in Anspruch 1 angegebenen Zweck. Das Pektin läßt sich auch durch Fermentation vergleichsweise einfach im wesentlichen zu  $\alpha$ -D-Galacturonsäure umformen.

Schließlich bezieht sich die Erfindung auch noch auf ein oral verabreichbares Arzneimittel zur Behandlung von Hyperlipidämie und/oder Atherosklerose. Es ist dadurch gekennzeichnet, daß es als Wirkstoff mindestens eine Verbindung der in Anspruch 1 bis 5 beschriebenen Zusammensetzung enthält.

Im Gegensatz zu den rein synthetischen Medikamenten gehören die oben genannten Substanzen zu den natürlichen Nahrungsbestandteilen. Galacturonsäurepolymere stehen in naher

Beziehung zu Pektinen, die in nahezu allen Pflanzenbestandteilen vorkommen. Die Verbindungen können oral als Granulate, Sirup oder Suspensionen verabreicht werden.

Zur Behandlung und Vorbeugung krankhafter Abläufe der Biomorphose, insbesondere des Lipidhaushaltes, wie Stoffwechselerkrankungen und Gefäßveränderungen bei Atherosklerose, diabetischen Gefäßveränderungen, Störungen der Netzhautdurchblutung, werden im Durchschnitt täglich ca. 10 bis 50 g des erfindungsgemäßen Wirkstoffs verabreicht. Sie werden zu den Hauptmahlzeiten eingenommen.

In den unten berichteten Versuchen wurde nachgewiesen, daß die  $\alpha$ -D-Galacturonsäure, das Monomer des Pektin, eine hypocholesterinämische Wirkung im Serum zeigt. Galacturonsäure ist im Gegensatz zu Pektin gut wasserlöslich und kann deshalb, wie erwähnt, problemlos eingenommen werden. Die Behandlung einer Cholesterinämie mit  $\alpha$ -D-Galacturonsäure ist relativ unproblematisch. Toxische Effekte sind nicht bekannt. Die  $\alpha$ -D-Galacturonsäure ist ein Zucker, der im Pflanzenreich sehr häufig vorkommt. Durch acetalartige Verknüpfung der DEAE-Anionenaustauschergruppe an zwei der drei C-O-Gruppen des Pektinmonomers Galacturonsäure ließ sich die cholesterinsenkende Wirkung im Hamstermodell etwa verdoppeln.

Zu erwähnen wäre auch, daß anstelle der  $\alpha$ -D-Galacturonsäure beispielsweise auch die  $\beta$ -D-Galacturonsäure gemäß der Erfin-

zung zum Einsatz gelangen könnte. Letztere ist jedoch erheblich teurer, so daß in der Regel gemäß der Erfindung die  $\alpha$ -D-Galacturonsäure zum Einsatz gelangen wird.

Die unten berichteten Versuche belegen eindeutig, daß die Einnahme von Galacturonsäure zu einem signifikanten Absenken der Cholesterin- und Lipidkonzentrationen führt, welche zumindest zum Teil für die Entstehung von Hyperlipidämie und/oder Atherosklerose verantwortlich sind.

Die unten dargestellten Versuchsergebnisse zeigen, daß alle hier untersuchten Substanzen, die  $\alpha$ -D-Galacturonsäure enthalten, wirksam sind. Die Methylierung der Säuregruppe der Galacturonsäure beeinflußt die Wirkung der  $\alpha$ -D-Galacturonsäure nur geringfügig. Die  $\alpha$ -D-Galacturonsäure ist sowohl als Monomer als auch als Polymer in etwa gleichem Maße wirksam.

Auch durch die Fermentierung des Pektins entsteht hauptsächlich Galacturonsäure, so daß also fermentiertes Pektin eingesetzt werden kann.

Die Substitution einer Anionenaustauschergruppe steigert die Wirksamkeit jedoch nochmals deutlich. Diese Steigerung ist bedingt durch die Anionenaustauscherkapazität des tertiären Stickstoffes der DEAE-Seitengruppe. Eine Wirkungssteigerung wird mit Sicherheit auch von anderen, tertiären oder quartären Aminen enthaltenden Anionenaustauschergruppen erzielt.

Es ist aus diesen Gründen offensichtlich, daß alle beanspruchten Substanzen auch als hypolipidämische und anti-atherosklerotische Arzneimittel wirksam sind.

#### Pharmakologische Prüfung

Galacturonsäure und deren Derivate sind in der Regel gut verträglich. Die LD<sub>50</sub> von Galacturonsäurepolymeren liegt weit über 10 g/kg bei Ratten, Hamstern und Kaninchen. Auch die anderen oben genannten Verbindungen weisen ähnlich gute Verträglichkeit auf. Durch ihre Verwandtschaft bzw. Zugehörigkeit zu natürlichen Bestandteilen der Nahrung ist die Harmlosigkeit der Verbindungen sichergestellt.

#### Präklinische Prüfung

##### Versuch 1:

Je 20 männliche Goldhamster in 3 Gruppen wurden 4 Wochen mit einer Lipidämiediät (Hamsterhaltungsdiät und 2 % Cholesterin) gefüttert. Das Futter der beiden behandelten Gruppen wurde zusätzlich mit je 5 % Galacturonsäure bzw. DEAE-Poly-Galacturonsäure (DEAE = Diethylaminoethyl) angereichert.

Die aufgenommene Dosis lag zwischen 4 und 5 g/kg Körpergewicht und Tag.

Nach 4 Wochen wurden die Tiere geötet und die Serum- und Leber-Lipidkonzentration gemessen. Die Resultate der Analysen sind in Tabelle 1, 2 und 3 zusammengefaßt.

Galacturonsäure senkte nach vierwöchiger Behandlung im Serum die Konzentration von Gesamt-Cholesterin um 20 %, vom HDL-Cholesterin um 20 %, vom LDL-Cholesterin um 23 %, vom VLDL- und LDL-Cholesterin um 20 % und vom freien Cholesterin um 19 % signifikant ( $p \leq 0.05$ ). Außerdem senkte Galacturonsäure im Serum die Gesamt-Lipidkonzentration um 18 % und die Phospholipidkonzentration um 17 % signifikant. Ferner war noch die Gesamt-Lipidkonzentration in der Leber um 34 % signifikant erniedrigt.

DEAE-Poly-Galacturonsäure senkte nach vierwöchiger Behandlung im Serum die Konzentration von Gesamt-Cholesterin um 43 %, vom HDL-Cholesterin um 47 %, vom LDL-Cholesterin um 46 %, vom VLDL-Cholesterin um 24 % und vom VLDL- plus LDL-Cholesterin um 41 % signifikant im Vergleich zu den Kontrolltieren. Außerdem war noch die Gesamt-Lipidkonzentration um 37 % und die Phospholipidkonzentration um 41 % signifikant im Vergleich zu den Kontrolltieren gesenkt.

Die Leber-Cholesterinkonzentration war bei den mit DEAE-Poly-Galacturonsäure behandelten Tieren um 21 % und die Leber-Gesamt-Lipidkonzentration um 44 % signifikant gegenüber den Kontrolltieren gesenkt.

### Versuch 2:

Je 20 männliche Goldhamster in 3 Gruppen wurden 4 Wochen wie die in 1. beschriebenen Tiere behandelt. Gruppe 2 wurde mit 5 % Polygalacturonsäure, Gruppe 3 wurde mit 5 % Polygalacturonsäure-Methylester im Futter behandelt. Gruppe 1 war die Lipidämiekontrolle. Die Serum- und Leberlipidkonzentrationen nach der vierwöchigen Behandlung sind in Tabelle 4, 5, 6 zusammengefaßt.

Polygalacturonsäure senkte im Serum nach der vierwöchigen Behandlung gegenüber den Kontrolltieren das Gesamt-Cholesterin um 13 %, das HDL-Cholesterin um 15 % und das freie Cholesterin um 32 %, sowie die Gesamt-Lipidkonzentration um 14 % und die Phospholipidkonzentration um 19 % signifikant ( $p \leq 0.05$  Tabelle 4 und 5). Ferner senkte die Polygalacturonsäurebehandlung die Leber-Cholesterinkonzentration um 26 % und die Leber-Gesamtlipidkonzentration um 25 % signifikant.

Polygalacturonsäure-Methylester senkte nach vierwöchiger Behandlung im Serum die Konzentration des Gesamt- (-24 %), HDL- (-24 %), LDL- (-23 %), VLDL- (-44 %), VLDL- plus LDL- (-22 %) und des freien Cholesterins (-41 %) signifikant (Tabelle 4).

Ferner senkte Polygalacturonsäure-Methylester im Serum die Konzentration der Gesamtlipide um 18 % und der Phospholipide um 23 % signifikant (Tabelle 5). In der Leber senkte Polygalacturonsäure-Methylester die Cholesterinkonzentration um 29 % und die Gesamtlipidkonzentration um 32 % signifikant.

#### Herstellung des fermentierten Pektins:

Vorgelegt wird ein 50 mMol  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$  Puffer pH 4,5, 60°C und 1 g Pektinase/l (Pektinase 5 S, Serva, Aspergillus niger, 0,66 U/mg). In diese Lösung wird über mehrere Stunden schrittweise Pektin eingerührt und bis zur Endkonzentration von ca. 500 g/l und pro kg Pektin wird 10 g Pektinase zugegeben. Der pH wird durch Zugabe von 5M NaOH auf pH 4,5 eingestellt.

(weiter Tabellen 1 bis 6)

Tabelle 1: Cholesterinkonzentration im Hamster Serum nach vierwöchiger Behandlung (n = 20/Gruppe)  
Mittelwerte [mg/dl]  $\pm$  Standardabweichung (SD)

	Kontrolle	Galacturon- säure	DEAE- Polygalac- turonsäure
Gesamt- Cholesterin	340	271*	193*
SD	$\pm 53$	$\pm 31$	$\pm 40$
D		-20	-43
HDL- Cholesterin	148	118*	79*
SD	$\pm 23$	$\pm 21$	$\pm 13$
D		-20	-47
LDL- Cholesterin	151	117*	82*
SD	$\pm 42$	$\pm 24$	$\pm 24$
D		-23	-46
VLDL- Cholesterin	42	36	32*
SD	$\pm 10$	$\pm 12$	$\pm 8$
D		-14	-24
VLDL- + LDL- Cholesterin	192	153*	114*
SD	$\pm 47$	$\pm 22$	$\pm 30$
D		-20	-41
Freies- Cholesterin	118	96*	103
SD	$\pm 28$	$\pm 19$	$\pm 20$
D		-19	-13

D = Differenz in % bezogen auf die Kontrollgruppe

\* Signifikanz  $p \leq 0.05$



Tabelle 2: Lipidkonzentration im Hamsterserum nach vierwöchiger Behandlung (n = 20/Gruppe)  
Mittelwerte [mg/dl]  $\pm$  Standardabweichung (SD)

	Kontrolle	Galacturon- säure	DEAE- Polygalac- turonsäure
Gesamt- lipide	1295	1060*	819*
SD	$\pm 177$	$\pm 153$	$\pm 135$
D		-18	-37
Phospho- lipide	389	322*	228*
SD	$\pm 48$	$\pm 40$	$\pm 31$
D		-17	-41
Trigly- ceride	202	216	188
SD	$\pm 76$	$\pm 82$	$\pm 55$
D		+ 7	- 7

Tabelle 3: Leberlipidkonzentration (mg/g Feuchtgewicht) von Ham-  
stern nach vierwöchiger Behandlung (n = 20/Gruppe)  
Mittelwerte [mg/g Feuchtgewicht]  $\pm$  Standardabweichung (SD).

	Kontrolle	Galacturon- säure	DEAE- Polygalac- turonsäure
Cholesterin	30	27	24*
SD	$\pm 3$	$\pm 6$	$\pm 8$
D		- 9	-21
Gesamt- lipide	169	111*	94*
SD	$\pm 22$	$\pm 25$	$\pm 33$
D		-34	-44

D = Differenz in % bezogen auf die Kontrollgruppe  
\* Signifikanz  $p \leq 0.05$

Tabelle 4: Cholesterinkonzentration im Hamsterserum nach vierwöchiger Behandlung (n = 20/Gruppe)  
Mittelwerte [mg/dl]  $\pm$  Standardabweichung (SD)

	Kontrolle	Polygalac- turonsäure Methylester	Polygalac- turonsäure
Gesamt- Cholesterin	414	314*	361*
SD	$\pm 54$	$\pm 44$	$\pm 49$
D		-24	-13
HDL- Cholesterin	175	133*	149*
SD	$\pm 26$	$\pm 19$	$\pm 23$
D		-24	-15
LDL- Cholesterin	199	153*	163
SD	$\pm 63$	$\pm 36$	$\pm 38$
D		-23	-18
VLDL- Cholesterin	50	28*	48
SD	$\pm 24$	$\pm 12$	$\pm 16$
D		-44	- 4
VLDL- + LDL- Cholesterin	231	181*	212
SD	$\pm 47$	$\pm 41$	$\pm 42$
D		-22	- 8
Freies- Cholesterin	117	69*	80*
SD	$\pm 17$	$\pm 10$	$\pm 13$
D		-41	-32

D = Differenz in % bezogen auf die Kontrollgruppe  
\* Signifikanz  $p \leq 0.05$

Tabelle 5: Lipidkonzentration im Hamsterserum nach vierwöchiger, Behandlung (n = 20/Gruppe)  
Mittelwerte [mg/dl]  $\pm$  Standardabweichung (SD)

	Kontrolle	Polygalac- turonsäure Methylester	Polygalac- turonsäure
Gesamt- lipide	1563	1286*	1338*
SD	$\pm 151$	$\pm 181$	$\pm 201$
D		-18	-14
Phospho- lipide	474	365*	385*
SD	$\pm 52$	$\pm 44$	$\pm 47$
D		-23	-19
Trigly- ceride	270	265	269
SD	$\pm 59$	$\pm 80$	$\pm 89$
D		- 2	-

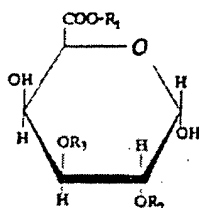
Tabelle 6: Leberlipidkonzentration (mg/g Feuchtgewicht) von Ham-  
stern nach vierwöchiger Behandlung (n = 20/Gruppe)  
Mittelwerte [mg/g Feuchtgewicht]  $\pm$  Standardabweichung (SD)

	Kontrolle	Polygalc- turonsäure Methylester	Polygalac- turonsäure
Cholesterin	30.0	21.3*	22.1*
SD	$\pm 3.8$	$\pm 7.3$	$\pm 4.9$
D		-29	-26
Gesamt- lipide	89.4	60.4*	67.4*
SD	$\pm 11.6$	$\pm 17.4$	$\pm 23.0$
D		-32	-25

D = Differenz in % bezogen auf die Kontrollgruppe  
\* Signifikanz  $p \leq 0.05$

Patentansprüche

1. Verwendung von Galacturonsäure, insbesondere der  $\alpha$ -D-Galacturonsäure der allgemeinen Formel



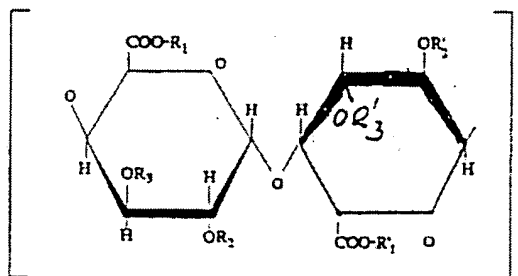
wobei  $R_1 = H$ ,

$R_2 = H$  und

$R_3 = H$ ,

zur Herstellung eines Arzneimittels zur Prophylaxe und Therapie von Hyperlipidämie und/oder Atherosklerose.

2. Verwendung von Polymeren der Galacturonsäure, insbesondere der  $\alpha$ -Galacturonsäure der allgemeinen Formel,



wobei  $R_1 = H$

$R_2 = H$  und

$R_3 = H$

$R'_1 = H$

$R'_2 = H$

$R'_3 = H$  und

n eine ganze Zahl ist zu dem in Anspruch 1 angegebenen Zweck.

3. Verwendung von Methylester der Galacturonsäure und deren Polymere, insbesondere der  $\alpha$ -D Galacturonsäure zu dem in Anspruch 1 angegebenen Zweck, wobei

$$\text{wobei } R_1 = \text{CH}_3$$

$$R_2 = \text{H}$$

$$R_3 = \text{H},$$

$$R'_1 = \text{CH}_3 \text{ oder H},$$

$$R'_2 = \text{H}$$

$$R'_3 = \text{H}.$$

4. Verwendung zu dem in Anspruch 1 angegebenen Zweck von tertiäre oder quartäre Amin-Anionenaustauscher enthaltende Ester, Ether und/oder Acetale der Galacturonsäure, insbesondere der  $\alpha$ -D Galacturonsäure sowie deren Polymere, wobei

im Falle der Ester

$$R_1 = -\text{CH}_2 - R_4$$

$$R_2 = \text{H}$$

$$R_3 = \text{H}$$

$$R'_1 = R_1 \text{ oder H}$$

$$R'_2 = \text{H}$$

$$R'_3 = \text{H},$$

im Falle der Ether

$$R_1 = \text{H oder CH}_3,$$

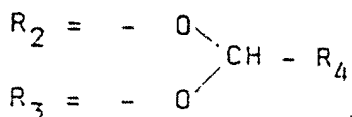
$$R_2 \text{ oder } R_3 = -\text{CH}_2 - R_4$$

$$R'_1 = R_1$$

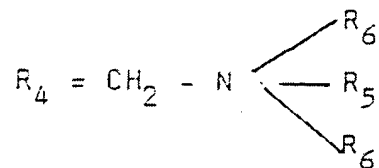
$$R'_2 = R_2 \text{ oder H}$$

$$R'_3 = R_3 \text{ oder H},$$

im Falle der Acetale

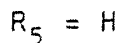


die Amin-Anionenaustauscher in der allgemeinen Formel durch

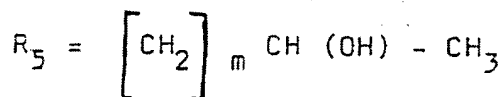
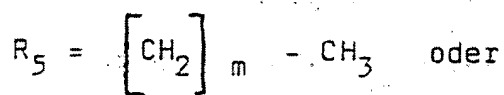
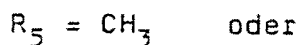


gebildet sind,

und wobei im Falle des tertiären Amins



und im Falle des quartären Amins



$m$  = eine ganze Zahl von 1 bis 5 ist.

5. Verwendung von fermentiertem Pektin zu dem in Anspruch 1 angegebenen Zweck.
6. Oral verabreichbares Arzneimittel zur Behandlung von Hyperlipidämie und/oder Atherosklerose, dadurch gekennzeichnet, daß es als Wirkstoff mindestens eine Verbindung wie in Anspruch 1 bis 5 beschrieben enthält.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No PCT/EP91/00654

<b>I. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> (if several classification symbols apply, indicate all) <sup>6</sup>		
According to International Patent Classification (IPC) or to both National Classification and IPC Int.Cl.5                      A61K 31/70, A61K 31/725		
<b>II. FIELDS SEARCHED</b>		
Minimum Documentation Searched <sup>7</sup>		
Classification System	Classification Symbols	
Int.Cl.5	A61K, C08B, C07M	
Documentation Searched other than Minimum Documentation to the Extent that such Documents are Included in the Fields Searched <sup>8</sup>		
<b>III. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT <sup>9</sup></b>		
Category <sup>10</sup>	Citation of Document, <sup>11</sup> with indication, where appropriate, of the relevant passages <sup>12</sup>	Relevant to Claim No. <sup>13</sup>
X	DERWENT PUBLICATIONS HOST EPOQUE FILE WPIL An 85-008836 & JP, A, 59206045, (ASAHI CHEMICAL), 21 November 1984 see the whole abstract ---	2
Y	FR, A, 2103290 (MYLAEUS A.) 7 April 1972 see pages 1,2 ---	3,6
Y	DERWENT PUBLICATIONS HOST EPOQUE FILE WPIL An 79-78149B & JP, A, 54119038, (TAKEDA CHEMICAL) 14 September 1979 see the whole abstract ---	3,6
A	US, A, 2370961 (Charles S. HOLLANDER) 6 March 1945 see page 2, lines 6-10 ---	1
A	DD, A, 271415 (AKADEMIE DER WISSENSCHAFTEN DER DDR) 6 September 1985 -----	
<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="width: 45%;"> <p><sup>10</sup> Special categories of cited documents:</p> <p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"E" earlier document but published on or after the international filing date</p> <p>"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> </div> <div style="width: 45%;"> <p>"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>"X" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step</p> <p>"Y" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.</p> <p>"&amp;" document member of the same patent family</p> </div> </div>		
<b>IV. CERTIFICATION</b>		
Date of the Actual Completion of the International Search		Date of Mailing of this International Search Report
18 July 1991 (18.07.91)		16 September 1991 (16.09.91)
International Searching Authority		Signature of Authorized Officer
European Patent Office		

# ANNEX TO THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT ON INTERNATIONAL PATENT APPLICATION NO.

EP 9100654

SA 46243

This annex lists the patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report. The members are as contained in the European Patent Office EDP file on 30/08/91. The European Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information.

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
FR-A- 2103290	07-04-72	AT-B- 325543	27-10-75
		BE-A- 770217	01-12-71
		CA-A- 965702	08-04-75
		CH-A- 551146	15-07-74
		DE-A- 2036605	31-05-72
		GB-A- 1295007	01-11-72
		NL-A- 7110235	25-01-72
		SE-B- 383679	29-03-76
US-A- 2370961		None	
DD-A- 271415		None	

EPO FORM P0479

For more details about this annex : see Official Journal of the European Patent Office, No. 12/82



# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen PCT/EP 91/00654

<b>I. KLASSIFIKATION DES ANMELDUNGSGEGENSTANDS</b> (bei mehreren Klassifikationssymbolen sind alle anzugeben) <sup>6</sup> Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPC Int.Cl. <sup>5</sup> A 61 K 31/70, A 61 K 31/725		
<b>II. RECHERCHIERTE SACHGEBIETE</b> Recherchierter Mindestprüfstoff <sup>7</sup>		
Klassifikationssystem	Klassifikationssymbole	
Int.Cl. <sup>5</sup>	A 61 K, C 08 B, C 07 M	
Recherchierte nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Sachgebiete fallen <sup>8</sup>		
<b>III. EINSCHLÄGIGE VERÖFFENTLICHUNGEN<sup>9</sup></b>		
Art*	Kennzeichnung der Veröffentlichung <sup>11</sup> , soweit erforderlich unter Angabe der maßgeblichen Teile <sup>12</sup>	Betr. Anspruch Nr. <sup>13</sup>
X	DERWENT PUBLICATIONS HOST EPOQUE FILE WPIL An 85-008836 & JP, A, 59206045, (ASAHI CHEMICAL), 21. November 1984 siehe die ganze Zusammenfassung	2
----		
Y	FR, A, 2103290 (MYLAEUS A.) 7. April 1972 siehe Seiten 1,2	3,6
----		
Y	DERWENT PUBLICATIONS HOST EPOQUE FILE WPIL An 79-78149B & JP, A, 54119038, (TAKEDA CHEMICAL), 14. September 1979 siehe die ganze Zusammenfassung.	3,6
----		
<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="width: 45%;"> <p>* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen<sup>10</sup>:</p> <p>"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist</p> <p>"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist</p> <p>"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)</p> <p>"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht</p> <p>"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist</p> </div> <div style="width: 45%;"> <p>"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist</p> <p>"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden</p> <p>"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist</p> <p>"&amp;" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist</p> </div> </div>		
<b>IV. BESCHEINIGUNG</b>		
Datum des Abschlusses der internationalen Recherche		Absendedatum des internationalen Recherchenberichts
18. Juli 1991		16.09.91
Internationale Recherchenbehörde		Unterschrift des bevollmächtigten Bediensteten
Europäisches Patentamt		Falk Heck

III. EINSCHLÄGIGE VERÖFFENTLICHUNGEN (Fortsetzung von Blatt 2)		
Art *	Kennzeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der maßgeblichen Teile	Betr., Anspruch Nr.
A	US, A, 2370961 (Charles S. HOLLANDER) 6. März 1945 siehe Zeile 2, Zeilen 6-10 -----	1
A	DD, A, 271415 (AKADEMIE DER WISSENSCHAFTEN DER DDR) 6. September 1985 -----	

# ANHANG ZUM INTERNATIONALEN RECHERCHENBERICHT ÜBER DIE INTERNATIONALE PATENTANMELDUNG NR.

EP 9100654

SA 46243

In diesem Anhang sind die Mitglieder der Patentfamilien der im obengenannten internationalen Recherchenbericht angeführten Patentedokumente angegeben.

Die Angaben über die Familienmitglieder entsprechen dem Stand der Datei des Europäischen Patentamts am 30/08/91

Diese Angaben dienen nur zur Unterrichtung und erfolgen ohne Gewähr.

Im Recherchenbericht angeführtes Patentedokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
FR-A- 2103290	07-04-72	AT-B- 325543	27-10-75
		BE-A- 770217	01-12-71
		CA-A- 965702	08-04-75
		CH-A- 551146	15-07-74
		DE-A- 2036605	31-05-72
		GB-A- 1295007	01-11-72
		NL-A- 7110235	25-01-72
		SE-B- 383679	29-03-76
US-A- 2370961		Keine	
DD-A- 271415		Keine	

EPO FORM P0423

Für nähere Einzelheiten zu diesem Anhang : siehe Amtsblatt des Europäischen Patentamts, Nr.12/82